

線維素溶解酵素による血管内血栓溶解に関する実験的並びに臨床的研究

| | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 著者 | 大内 博 |
| 号 | 236 |
| 発行年 | 1964 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/18036 |

氏 名 おお うち ひろし
大 内 博

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭和 3 9 年 3 月 6 日

学位授与の根拠法規 学位規則才 5 条才 2 項

最 終 学 歴 昭和 3 2 年 3 月 東北大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目 Experimental and clinical study on
intravascular clot dissolution with
human fibrinolysin (線維素溶解酵素による
血管内血栓溶解に関する実験的並びに臨床的研究)

論文審査委員 東北大学教授 葛 西 森 夫

東北大学教授 榎 哲 夫

東北大学教授 菊 地 吾 郎

論 文 内 容 要 旨

血栓症の治療に線維素溶解酵素プラスミンを用いることを目的として、先ず実験的に異物注入によらない血管内血栓作製法を考案し、 I^{131} でlabelしたプラスミンの血栓吸着の有無を検討すると共に、実験的及び臨床的血栓症に対するプラスミン療法の可能性とその効果を検討した。この研究は、次の4部に分れるが、成犬103頭と33臨床例を用いた。

I 実験的血管内血栓形成とその病理組織学的研究。一定の長さの静脈に、部分的狭窄を起し、静脈血をうつ滞させ血液を注射器で吸引、急速に再注入することにより、血栓を作製する方法を考案した。新鮮血栓から14日に至る陳旧性血栓を作製、Hematoxylin-Eosin及びElastica-Masson 染色により組織標本をつくり、血栓器質化進展の度合を病理組織学的に検討した。

II 血管内血栓に対するプラスミンの吸着についての研究。プラスミンを I^{131} でlabelする為に、プラスミノゲン溶液を I^{131} で沃度化し、陰イオン交換樹脂を通して余分な I^{131} を除去した。これに活性物質であるストレプトキナーゼを加え、プラスミン I^{131} を作製した。このプラスミン I^{131} の放射能、生物学活性度を測定すると共に、10%三塩化酢酸を加えてプラスミンを沈殿させ、上清の放射能を測定して、 I^{131} の97%がプラスミンと結合していることを確かめた。次いでプラスミン I^{131} を血栓作製犬に静注、特定時間后血栓を摘出、よく洗滌し、血栓及び末梢静脈血の放射能を測定、プラスミン吸着度を比較検討した。更に、犬の大腿静脈の一方で血栓を作製、他方はそのままとした群と対照として、一方に血栓を形成、他方の静脈を結紮した群、及び一方の静脈を結紮、反対側には手術浸襲を加えない群とに分け、シンチレーション・カウンターを用いて、24時間連続放射能を測定し、血栓を外部から探知出来るかどうかを検討した。

III プラスミン投与による血栓溶解についての実験的、臨床的研究。プラスミン溶液常温放置下に於ける線維素溶解能減弱の度合を測定し、次のプラスミン投与を行つた。線維素溶解能測定には、Euglobulin 法と全血法を用いた。局所投与として、新鮮血栓及び7日迄の陳旧性血栓に対し、プラスミンを1~8時間の連続点滴静注を行い、全身投与としては、同様に2~12時間の点滴静注を行つて、プラスミン投与中止後の血栓溶解度を測定すると共に、末梢血線素溶解能消退の様相を時間毎に追求めた。更に33臨床例には、2~27時間連続プラスミン投与を行つた。

Ⅳ プラスミン大量投与によるフィブリノーゲンその他の血漿蛋白に対する影響。5臨床例に、50～75万単位のプラスミンを点滴静注し、末梢血に於ける線維素溶解能、フィブリノーゲン、プロトロンビン、第5因子、全血漿蛋白、アルブミン、グロブリン、出血時間、毛細管抵抗測定等を行つた。

例外なく、大きさ、硬さ共に均一化した血栓を得ることが出来、組織学的に新鮮血栓内部には赤血球と新鮮なフィブリンが混じており、3日目に至り、赤血球の完全解離と内膜・内皮細胞に沿うフィブリン様物質がみられ、静脈壁全層、特に内膜と中膜との間に多核白血球浸潤がみられた。5日目に至り、血栓内周辺部にも多核白血球が浸潤し、内皮細胞は、血栓周辺を被覆するが、線維芽細胞は少く、血栓器質化開始の像がみられた。7日目に至り、血栓内にも内皮細胞が出現し、多数の毛細管裂隙を形成、一部に血管新生像がみられ、10日目に至り、血栓器質化像は、更に進展し、非常に少量ではあるが、毛細管裂隙周辺にコラーゲン物質が認められた。プラスミン I¹³¹ の97%は、三塩化醋酸によつて沈殿し、交換樹脂処理後の生物学的活性の減少は、28.6%であつた。プラスミン I¹³¹ は、実験犬大腿静脈内血栓に選択的に吸着し、注射後2時間以内に、血栓を有する大腿部に高度の放射能が検出され、正常大腿部との間に有意の差が認められた。この差は、主として、選択的に血栓に吸着したプラスミン I¹³¹ に起因するものと思われる。

プラスミンの局所投与群では、新鮮血栓に対しては、かなり有効であり、陳旧性血栓に対しても、或る程度まで部分的溶解を期待することが出来る。全身投与に於ける血栓溶解は、必ずしも点滴時間に比例しないが、ある程度まで溶解を期待することが出来る。臨床例でも、大量投与により末梢血線維素溶解能の増強が認められた。実験、臨床例共に、プラスミン注射後4時間以内に、末梢血有効線維素溶解能は、消退する。実験犬で、プラスミン投与中止后、血栓溶解の進展をみたのは、1例のみであつた。プラスミン大量投与により、末梢血線維素溶解能は、著明に増強し、フィブリノーゲンは、27～100%減少、プロトロンビンも、30～81%（平均56%）減少したが、点滴中止后48～72時間以内に点滴前の値に復した。第5因子の変動はなく、全血漿蛋白は、大凡そフィブリノーゲンに比例して減少した。出血時間の延長は、5例中2例に著明で、静注部位から軽度の出血がみられたが、腎、消化管出血等は認められなかつた。

以上、異物注入によらない実験的血管内血栓形成法を考按、新鮮、陳旧性血栓に対するプラスミンの効果を検討した。血栓形成后、年令の新しいもの程溶解の可能性はあるが、内皮細胞により完全に被覆された血栓乃至は器質化の進展した血栓では、プラスミンの効果を期待することは出来ない。プラスミンの放射性沃度化に成功、このプラスミン I¹³¹ は、血管内血栓に選択的に附着し、外部より探知することが可能であり、臨床的血栓症の診断的補助として役立つものと考ええる。臨床的に、全血法で100%の溶解能を得るのでなければ、血栓溶解を期待することは出来ないが、その為にはかなり大量のプラスミンを必要とし、フィブリノーゲン、プロトロンビン血漿蛋白等の影響が大で、プラスミン療法には、これら血液凝固因子の測定が必要である。

審 査 結 果 の 要 旨

血栓性静脈炎の治療としてプラスミン静脈注射療法の価値を検討したものである。

本研究は4部に分れているが、第1部では異物注入によらずに血管内で確実に且つ一定の大きさ、硬さを有する血栓を実験的に作製する方法を確立し、且つ血栓の器質化過程を組織学的に研究した。これによりプラスミンによる血栓溶解を客観的且つ定量的に測定することが可能となつた。第2部では ^{125}I 標識プラスミンの作製法を考案し、これを静注して血栓形成部の放射能を体外より測定し、又、血栓を取出して血液の放射能と比較することにより、プラスミンが血栓に特異的に強く吸着することを証明した。

第3部では実験的に作製した血栓に対し、種々の量のプラスミンを血栓形成静脈の末梢部、又は全身的（点滴静注により）に投与して作用させた後、残留血栓を取出して量を測定して定量的にその溶解度を見た。血栓の末梢側に投与した場合は新鮮血栓を2時間内に溶解する為には、投与液中のプラスミン濃度は最低 450 u/ml が必要であつた。1～7日経過血栓でも同濃度以上のプラスミン液によつて或程度溶解した。全身投与では 4000 u/Kg /時で種々の程度に実験的血栓の溶解が見られたが、必ずしも点滴持続時間に比例しなかつた。又この程度の投与で循環血は全血法で100%の線維素溶解現象を示した。動物実験の結果よりプラスミン全身投与による血栓溶解には75%以上の線維素溶解現象を生じさせる必要があると考えられたので、臨床患者20例に $100,000\sim150,000\text{ u/時}$ のプラスミン点滴静注を行つたが14例に25%以上の、8例に75%以上の線維素溶解現象が得られた。しかし臨床的に顕性の出血状態となつたものはなく、プラスミン点滴投与を中止すると2～4時間内に、有意な線維素溶解現象は消失した。

第4部では、プラスミンの大量治療量が血漿蛋白に与える影響を臨床例で検討したが、フィブリノーゲン及びプロトロンビン減少が5例中4例に見られたが、他の蛋白の減少は僅かであつた。これらの減少は48～72時間で恢復した。

以上よりプラスミンは血栓に特異的に吸着性を有し、全身投与によつても血栓投与によつても血栓溶解が見られ、臨床的に血栓症の治療として価値があることが明らかにされたものでその意義は大きい。

よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。